

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N°

626

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Francine TRISTANT, épouse DEGOS

née le 20 décembre 1942 à NOGENT-sur-MARNE (94)

Présentée et soutenue publiquement le

HEPATECTOMIE TOTALE CHEZ LE RAT.

ETUDE DE L'ELECTROCORTICOGRAMME.

Président : M. R. FAUVERT, Professeur

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Francine TRISTANT, épouse DEGOS

née le 20 décembre 1942 à NOGENT-sur-MARNE (94)

Présentée et soutenue publiquement le

HEPATECTOMIE TOTALE CHEZ LE RAT.

ETUDE DE L'ELECTROCORTICOGRAMME.

Président : M. R. FAUVERT, Professeur



Au Professeur R. FAUVERT.

Au Professeur agrégé J. P. BENHAMOU.

Au Docteur J. D. DEGOS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552011_0021

INTRODUCTION

Depuis Hippocrate, il est connu que les maladies hépatiques peuvent entraîner des manifestations neuro-psychiques. Celles-ci ont donné lieu à des hypothèses pathogéniques successivement démenties, si bien qu'aujourd'hui il est encore impossible de répondre à la question fondamentale formulée déjà par LANCEREAUX (1) : "Les accidents de l'insuffisance hépatique sont-ils dus à l'absence de substances nécessaires à l'existence, ou sont-ils l'effet de la rétention de produits destinés à être emmagasinés ou rejetés par le foie ?"

Diverses thérapeutiques de l'encéphalopathie due à l'insuffisance hépatique aiguë ont été proposées. Certaines ont fait la preuve de leur inutilité, d'autres n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes pour établir leur degré d'efficacité (2). Peu d'expérimentations se sont attachées à ce problème (3-7). Elles font toutes appel à des critères indirects de l'encéphalopathie hépatique, tels la durée de survie ou l'état de vigilance.

C'est pourquoi ce travail a pour but la recherche d'un modèle expérimental permettant, grâce à l'électrocorticogramme, l'étude objective et directe du dysfonctionnement cérébral dû à l'insuffisance hépatique aiguë.

Il a été effectué avec la collaboration des Docteurs C. SICOT, H. BISMUTH, J. ROCHE, Y. WEISS et J.D. DEGOS.

M A T E R I E L

Les animaux utilisés sont des rats SPRAGUE DAWLEY mâles, pesant de 300 à 480 g, nourris avec des biscuits U.A.R.

Vingt-trois animaux ont subi une hépatectomie totale en vue d'une étude de l'électrocorticogramme. La technique choisie pour cette étude, et mise au point par H. BISMUTH et coll. (8), comporte trois temps opératoires avec anesthésie à l'éther : ligature de la veine cave inférieure (V.C.I.), anastomose porto-cave termino-latérale (A.P.C. T.L.), hépatectomie. L'hépatectomie totale chez le rat nécessite l'ablation du segment rétro-hépatique de la V.C.I. Une ligature préalable de la portion sous-hépatique de la V.C.I., au-dessus des veines rénales, permet le développement d'une circulation collatérale entre les systèmes cave inférieur et supérieur. L'A.P.C. T.L. n'est effectuée que 3 à 4 semaines plus tard lorsque la circulation collatérale a atteint sa pleine efficacité ; la technique utilisée (9) dérive de celle décrite par LEE et FISHER (10) ; un clampage de 7 à 15 mn (10 mn en moyenne) de la veine porte et de la V.C.I. est nécessaire pendant la confection de l'anastomose ; celle-ci abouche l'extrémité distale de la veine porte au segment de la V.C.I. situé sous la ligature ; la durée de l'intervention n'excède pas 30 mn et le réveil survient dès la fin de celle-ci, l'animal se mobilisant quelques minutes plus tard. Le troisième temps a lieu 2 à 4 jours après l'A.P.C. Il consiste en l'ablation en bloc du foie et de la V.C.I. rétrohépatique. Un délai est ménagé entre l'A.P.C. et l'hépatectomie pour deux raisons : en premier lieu l'A.P.C. détermine pendant plusieurs heures des modifications du tracé électrique qui sont vraisemblablement dues à une

encéphalopathie précoce et rapidement réversible dont il a paru préférable de ne pas mêler les effets à ceux de l'hépatectomie. En second lieu, la comparaison statistique de la durée de survie des animaux hépatectomisés en deux temps (hépatectomie et A.P.C. simultanées) ou en trois temps a montré une différence significative (deux temps : 17 heures, trois temps : 23 heures) (8).

La pose d'un cathéter en silastic dans une veine jugulaire permet la perfusion d'une solution de glucose. Chez sept rats, un second cathéter introduit dans une artère iliaque sert à la surveillance de la glycémie et de la pression artérielle. Enfin, les urines sont recueillies grâce une sonde de cystostomie.

L'animal ainsi préparé est installé dans un appareil de contention placé dans une enceinte thermique maintenue à 28°C. Dès la fin de l'hépatectomie, le rat reçoit une perfusion continue (perfuseur automatique BRAUN) de solution de glucose à 10 p.100. L'apport est identique à celui préconisé par BOLLMAN (18) ; les animaux reçoivent l'équivalent de 15 mg de glucose par 100 g de poids corporel et par heure pendant les huit premières heures et 30 mg par la suite, les besoins en glucose croissant au cours de la survie.

M E T H O D E

1 - L'étude de l'électrocorticogramme de ces animaux a été rendue possible grâce à l'implantation d'électrodes chroniques entre le premier et le second temps opératoire. L'anesthésie est obtenue par l'injection intra-péritonéale d'une solution de MEBUBARBITAL (ABBOTT) à 25 p. 1000 à la dose de 0,2 ml par 100 g de poids corporel. Le rat est ensuite placé dans un appareil de contention comportant deux tiges mobiles introduites dans les conduits auditifs externes et un anneau antérieur recevant les incisives supérieures ; les trois éléments sont fixés de telle façon que la tête du rat soit immobilisée solidement en position horizontale ; un hamac soutient le corps de l'animal ; cet appareil est dérivé par simplification des appareils stéréotaxiques habituels.

Une incision médiane longitudinale met le crâne à découvert. Les aponévroses qui le recouvrent sont repoussées à l'aide d'une rugine. Une hémostase minutieuse est alors assurée par application de cire sur les points de saignement. Puis, à l'aide d'une fraise diamantée sphérique de 2mm de diamètre, adaptée à un tour de dentiste, le crâne est percé, sans léser la dure-mère, en quatre points : deux points antérieurs symétriquement disposés, à 3 mm environ l'un de l'autre et à 1,5 mm ou 2 mm en avant de la suture bregmatique, ce qui correspond, sur le cortex, à la région frontale ; deux points postérieurs, également symétriques, à 5 mm environ l'un de l'autre et à 4,5 ou 5 mm en arrière de la suture bregmatique, ce qui correspond sur le cortex à la région pariétale. Un trou borgne, respectant la table interne, est en outre creusé dans l'os nasal

gauche (dans l'angle formé par la ligne médiane et la suture naso-frontale) destiné à recevoir une cinquième électrode qui sera reliée à une prise de terre. L'extrémité des électrodes est rendue sphérique par chauffage et placée dans les orifices. L'ensemble est fixé dans une première coulée de ciment dentaire laissant dépasser les électrodes. Puis celles-ci sont soudées aux branches d'un micro-connecteur femelle et le tout est noyé dans un bloc de ciment laissant juste paraître la surface du microconnecteur. L'intervention dure environ une heure, la mortalité a été nulle. Les électrodes peuvent rester en place plusieurs mois. Un microconnecteur mâle dont les cinq branches sont reliées à cinq fiches d'un électro-encéphalogramme par des fils souples torsadés vient se brancher, au moment voulu pour l'enregistrement, sur le microconnecteur femelle fixé sur le rat.

Les enregistrements ont été effectués sur un appareil polygraphe ECEM avec une constante de temps réglée à 0,3 sec.

2 - Les dérivations enregistrées sont au nombre de deux, une dérivation longitudinale (gauche ou droite) reliant une électrode frontale à l'électrode pariétale correspondante, une dérivation transversale postérieure reliant les deux électrodes pariétales. Le choix du nombre et du type de dérivations utilisées dans ce travail découle d'une étude préliminaire (11, 12) dans laquelle il a été constaté que les rythmes d'origine hippocampique, au cours de l'éveil comme du sommeil rapide, sont strictement symétriques et synchrones et n'apparaissent donc pas sur les dérivations transverses qui ne sont le siège que de rythmes rapides d'origine néocorticale. La comparaison de ces deux sortes de dérivations est donc un indice sûr et simple, suffisant à caractériser les états de veille active ou calme, de somnolence, de sommeil lent ou rapide :

a - La veille active avec flairage se traduit par deux rythmes différents : un rythme d'origine hippocampique, très régulier, à 7-8 c/s, fortement volté, symétrique et synchrone, qui ne s'inscrit que sur la dérivation longitudinale ; un rythme d'origine néocorticale dont la fréquence se situe aux alentours de 25 à 30 c/s, peu volté, qui s'inscrit seul sur la dérivation transverse et surcharge le rythme hippocampique de la longitudinale.

b - La veille calme se traduit par une prédominance sur la dérivation longitudinale de rythmes à 7-8 c/s, mais moins voltés, moins bien dessinés, moins réguliers qu'au cours de la veille active. Sur la dérivation transverse, l'aspect est inchangé.

c - Un comportement, que l'on peut assimiler à de la somnolence, précède le sommeil. Le tracé se modifie, car des rythmes plus voltés et pointus, donnant au tracé un aspect un peu déchiqueté, apparaissent sur les deux dérivations ; leur fréquence est de 13 - 15 c/s.

d - Au cours du sommeil, on distingue deux phases, une phase de sommeil lent et une phase de sommeil rapide :

- Phase de sommeil lent : en général, des bouffées d'ondes très voltées et pointues de 11 à 18 c/s, dessinant souvent des fuseaux, apparaissent en premier lieu. Puis surviennent des ondes lentes, également de haut voltage, de fréquences variées (2 à 4 c/s). Le tracé de sommeil confirmé comporte alors un mélange de pointes hypervoltées et d'ondes lentes s'intriquant intimement ou alternant de façon assez tranchée. L'aspect est le même sur la dérivation longitudinale et sur la dérivation transverse. Ainsi, cette phase de sommeil est caractérisée par un tracé beaucoup plus volté que le tracé de veille, polyrythmique, et similaire sur les deux dérivations.

- Phase de sommeil rapide (sommeil paradoxal). Cette phase est toujours précédée par du sommeil lent. Elle se traduit sur la dérivation longitudinale par une activité rythmique régulière à 7 c/s, très bien dessinée, comparable à celle que l'on observe au cours de l'exploration. Cette activité, d'origine hippocampique, est bilatérale, symétrique et synchrone, et n'est donc pas décelée par la dérivation transverse qui est seulement constituée de rythmes rapides à 25-35 c/s, d'origine néocorticale.

L'enregistrement des animaux hépatectomisés a été effectué, sauf exceptions dont il sera fait mention dans les résultats, par périodes égales ou supérieures à 10 mn, avec des intervalles variant de 1/2 heure à 1 heure. Simultanément, une étude de la réactivité clinique et électrique de l'animal aux stimulations tactiles, douloureuses et auditives, a été menée : la stimulation tactile consiste en une caresse à rebrousse-pois du dos de l'animal ; la stimulation douloureuse consiste en un pincement des pattes ou de la queue, maintenu 1 à 5 secondes ; la stimulation auditive consiste en un bruit bref (claquement des mains ou coup donné sur l'enceinte).

Chez sept animaux, la glycémie a été contrôlée toutes les heures et la pression artérielle a été prise à des intervalles n'excédant pas une demi-heure.

R E S U L T A T S

1 - Dix animaux sur vingt-trois ont été éliminés pour diverses raisons.

a - Du fait d'incidents de perfusion, des épisodes hypoglycémiques ont été observés chez trois rats qui, pour cette raison, ont été éliminés de l'étude de l'encéphalopathie hépatique. L'aspect électrocorticographique de l'hypoglycémie au cours de l'hépatectomie est assez caractéristique : l'altération brutale du tracé avec l'apparition d'ondes pointues et lentes constitue les premiers signes d'alarme ; l'évolution spontanée se fait en moins de 10 mn vers le tracé plat. Cette modification du tracé est rapidement réversible si des doses convenables de solution de glucose sont données à l'animal, et le tracé retrouve en une dizaine de minutes l'aspect antérieur à l'hypoglycémie. Cependant, lorsque le stade de tracé plat a été atteint, l'administration de glucose ne permet pas toujours une restitution intégrale de l'état antérieur.

b - L'existence d'une phase de retour à un tracé électrique normal après hépatectomie constitue une référence permettant de juger des altérations ultérieures. Deux animaux, chez lesquels elle n'a pu être constatée, ont été éliminés de ce fait.

c - Deux animaux ont été éliminés pour la mauvaise qualité de leur tracé.

d - Enfin, trois autres sont morts au cours ou au décours immédiat de l'hépatectomie.

2 - Treize animaux sur vingt-trois ont ainsi été retenus pour la description électrocorticographique. Celle-ci s'est attachée surtout à l'analyse du

sommeil lent : les pointes hypervoltées ont en effet un aspect et une organisation en fuseau très caractéristiques et précis, dont toute altération est facilement perceptible ; en outre, le sommeil lent constitue la majeure partie du tracé. Le tracé d'éveil, au contraire, n'est qu'un guide assez grossier : les éléments hippocampiques ont en effet une fréquence variant de 4 à 8 c/s avec le degré de vigilance, et les rythmes néocorticaux rapides ne sont modifiés par l'hépatectomie qu'à un stade tardif.

Sur la fig. 1 sont résumées les modifications du tracé de sommeil lent (une seule dérivation est représentée puisqu'au cours du sommeil lent, l'aspect des dérivations longitudinale et transverse est identique). L'évolution électrique se divise schématiquement en trois phases.

a - La phase 1 correspond à la période post-opératoire immédiate. Pendant toute sa durée, il n'y a habituellement pas de réponse clinique ou électrique aux stimulations tactiles, auditives ou nociceptives.

Le tracé est constitué d'éléments lents et hypervoltés sur la dérivation transverse et sur la dérivation longitudinale. Dans quelques cas, au cours de cette phase, l'animal se réveille, le tracé de veille paraît normal, mais dès que l'animal s'endort, les ondes lentes et hypervoltées réapparaissent. Le passage à la phase suivante se fait sans transition.

b - La phase 2 est celle du retour à la normale. Les stimulations réveillent l'animal lorsqu'il dort et provoquent des réactions de défense. Le réveil électrique accompagne le réveil clinique et persiste en général plus de 20 secondes.

Le tracé de sommeil lent ne montre aucune anomalie. Les fuseaux sont bien organisés, rapides et amples. Sur le tracé d'éveil, les rythmes rapides d'origine néocorticale sont normaux, mais le rythme hippocampique est sensiblement ralenti, ne dépassant guère 5 ou 6 c/s.

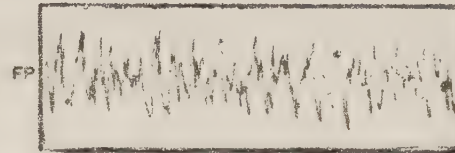
NORMAL

NOMBREUX FUSEAUX
DE POINTES HYPERVOLTEES



HEPATECTOMISE

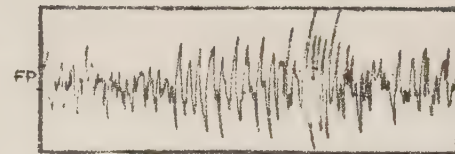
PHASE 1 (POST OPERATOIRE)
TRACE LENT ET
HYPERVOLTE



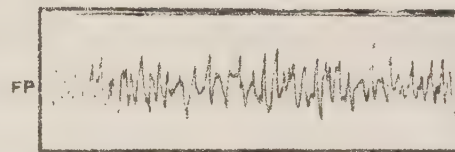
PHASE 2 TRACE PROCHE DE
LA NORMALE



PHASE 3A ELARGISSEMENT DES POINTES
HYPERVOLTEES ET DEGRADATION
DES FUSEAUX



PHASE 3B PREDOMINANCE DE RYTHMES
LENTS DE 2-4 c/s



PHASE 3C DIMINUTION DU VOLTAGE
PUIS TRACE PLAT

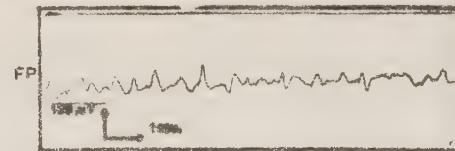


Fig. 1 ~ Electrocorticogramme - Dérivation fronto-pariétale (F.P.)
Sommeil lent du rat normal (cartouche supérieure)
et du rat hépatectomisé (5 cartouches inférieures).

c - La phase 3 est celle du développement des anomalies cliniques et électriques.

. Dans une première période, appelée phase 3 A, la réactivité clinique et électrique demeure normale. Les fuseaux se dégradent progressivement ; leur organisation d'ensemble est moins bonne ; les éléments pointus, qui les constituent, s'élargissent ; ils restent cependant reconnaissables.

. Dans une deuxième période, appelée phase 3 B, la réactivité clinique diminue en intensité et en durée et finit par disparaître. Elle subit cependant des fluctuations notables. La réactivité électrique diminue régulièrement : la durée du tracé d'éveil, après une stimulation, décroît progressivement, passant de 15 - 20 sec. à 1 - 2 sec.

Le tracé de sommeil lent est constitué en majorité d'ondes lentes entre 2 et 4 c/s, les fuseaux s'étant considérablement raréfiés et finissant par se confondre, tant ils s'élargissent, avec le reste du tracé. Au cours de cette période, les rythmes rapides qui surchargent toujours plus ou moins le tracé diminuent d'amplitude, et parfois même disparaissent.

. Dans une troisième période, appelée phase 3 C, l'animal est cliniquement aréactif. Quelques rares mouvements spontanés des pattes peuvent cependant être observés. Les stimulations entraînent une très courte (1 ou 2 sec.) et inconstante accélération du tracé.

Celui-ci est caractérisé par une diminution progressive du voltage aboutissant insensiblement à un aspect isoélectrique, sans que les rythmes eux-mêmes se ralentissent de façon notable par rapport au stade précédent. Dans les minutes qui précèdent le tracé plat, on peut voir survenir des ondes hypervoltées à front raide, réalisant des pointes larges qui peuvent être ou non accompagnées de mouvements convulsifs.

Au cours des phases 3 B et surtout 3 C, apparaissent fréquemment des fuseaux d'ondes rythmiques à 7 c/s environ, plus ou moins voltées, déclenchés par des stimulations auditives ou tactiles. Ces fuseaux rythmiques sont très comparables à une réponse recrutante. Ils peuvent être provoqués de façon réitérée, avec cependant une période réfractaire de 3 ou 4 sec. Ils peuvent s'associer à de petits mouvements rythmiques des membres. Parfois ces fuseaux ne sont qu'à peine ébauchés et très peu voltés.

L'altération du tracé électrique est très régulière et progressive

Par conséquent le découpage en stades, 3 A, 3 B, 3 C, est arbitraire, le passage de l'un à l'autre étant insensible. Il n'y a jamais eu d'amélioration au cours de l'évolution de la phase 3. Ce fait contraste avec les constatations cliniques. Si la réactivité clinique suit en effet grossièrement l'évolution des altérations électriques, elle subit cependant des fluctuations importantes qui la rendent très peu utilisable pour apprécier l'effet favorable ou défavorable d'une substance ou d'un procédé expérimental.

Sur la fig. 2 est résumée l'évolution des treize tracés. Si chacune des phases décrites dans le paragraphe précédent est d'une durée variable d'un animal à l'autre, on voit cependant qu'il existe une certaine homogénéité d'ensemble : la phase 1 dure d'1 heure à 2 heures 30, la phase 2 dont le début se situe entre 1 heure et 2 heures 30 après l'hépatectomie dure de 2 heures à 6 heures, la phase 3 dont le début se situe entre 3 heures et 8 heures après l'hépatectomie dure de 5 heures à 28 heures ; les phases 3 A, 3 B, 3 C, durent respectivement de 5 heures à 12 heures, de 2 heures à 11 heures, et de 0 heure 30 à 10 heures.

3 - La pression artérielle est surveillée chez sept animaux. Chez l'un d'entre eux, elle se maintient à 100 mmHg jusqu'à la survenue d'un

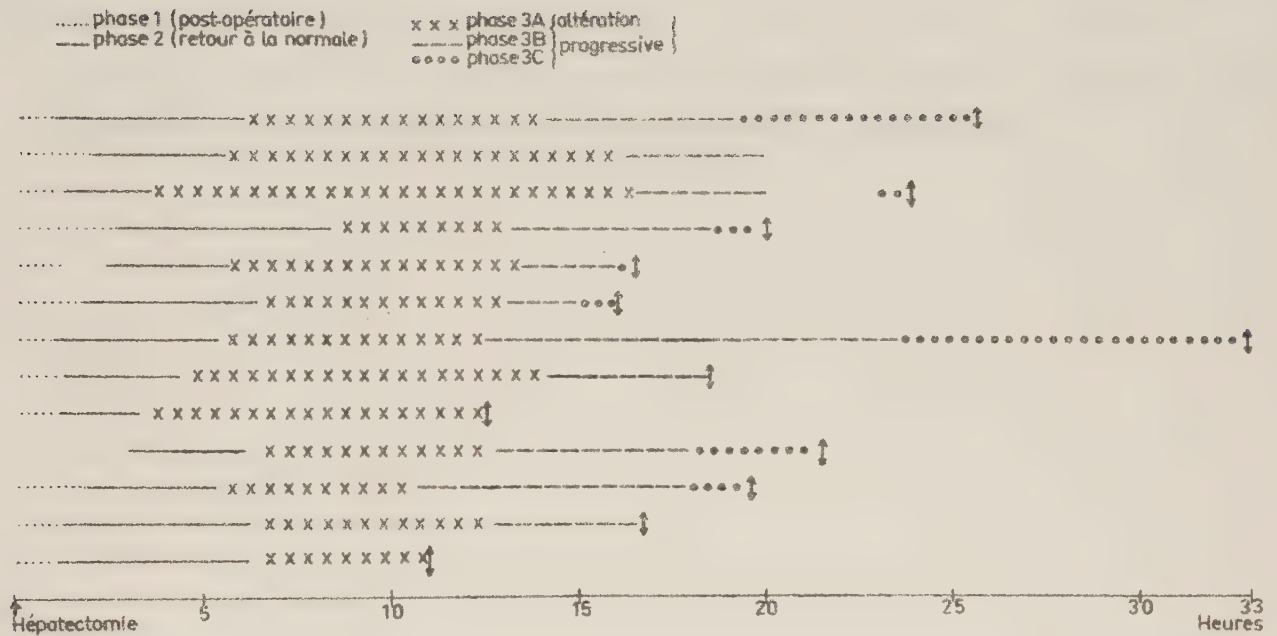


Fig. 2 - Electrocoricogramme du rat hépatectomisé.

Evolution du tracé de sommeil lent chez 13 animaux.

Les lacunes correspondent aux périodes sans enregistrement.

Le signe $\updownarrow$ indique la mort de l'animal.

collapsus brutal précédant la mort de quelques minutes. Chez les autres animaux, elle se maintient au-dessus de 100 mmHg pendant un minimum de 10 heures. Puis une chute tensionnelle progressive s'amorce au bout d'un temps variable après l'hépatectomie (10 h, 10 h 20, 11 h 20, 14 h 15, 16 h 30, 18 h) et à un moment de l'évolution électrique correspondant à la phase 3 A pour trois animaux, à la phase 3 B pour un animal, et à la phase 3 C pour deux animaux. La durée de survie après l'apparition d'une hypertension artérielle est de 1 heure 20 à 7 heures 15.

C O M M E N T A I R E S

1 - MANN, en 1921, entreprend sur le chien l'étude précise des conséquences de l'hépatectomie expérimentale (13). Il décrit un premier groupe de symptômes réversible avec l'administration de glucose, et un deuxième groupe qui ne l'est pas (14). Celui-ci comporte des anomalies neuro-psychiques qui sont, dans l'ordre d'apparition, une agitation, une ataxie, une perte de la vue et de l'ouïe, enfin un coma au cours duquel la mort survient.

D'autres auteurs ont retrouvé le même schéma évolutif après hépatectomie totale chez le lapin (15) et le singe (16).

Des techniques d'hépatectomie totale chez le rat ont été décrites plus récemment (17, 18). Aucune ne comporte d'A.P.C. chirurgicale. La durée de survie des animaux perfusés avec une solution de glucose est du même ordre de grandeur que celle de nos animaux. La description des symptômes survenant après l'hépatectomie se résume à la constatation d'un coma qui s'installe dans les heures précédant la mort (17).

Sauf omission, aucune étude de l'activité électrique cérébrale chez l'animal hépatectomisé n'a été publiée.

2 - L'évolution stéréotypée du tracé de l'animal hépatoprive permet d'affirmer que ce travail a abouti à un modèle expérimental reproductible et objectif d'encéphalopathie hépatique aiguë. L'existence d'une phase où le tracé retrouve une organisation normale, et notamment des fuseaux normaux, possède un double intérêt : elle permet d'éliminer les causes

d'anomalies tenant à l'intervention, elle fournit une référence pour apprécier les altérations ultérieures. Trois phases ont été isolées pour la commodité de la description. En fait, le passage de l'une à l'autre est insensible. Les altérations du tracé apparaissent très progressivement et régulièrement et lorsqu'une complication ne vient pas interrompre le cours, l'évolution aboutit lentement au tracé plat.

Les anomalies électriques ne peuvent être expliquées par une hypoglycémie puisqu'une étude préalable portant sur plus de cinquante animaux avait permis de préciser les quantités de glucose suffisantes pour maintenir constamment la glycémie au-dessus de la normale, et qu'une surveillance régulière chez sept animaux n'a pas révélé d'hypoglycémie. De plus, chez certains animaux, on a procédé à une surcharge en glucose (injection de 100 mg) au cours de la phase 3 C, sans qu'il en résulte une modification du tracé.

Il ne semble pas non plus que la chute tensionnelle soit responsable de l'altération du tracé pour plusieurs raisons : elle survient à des moments variables de l'évolution électrique (3 A, 3 B, 3 C) ; elle n'a pas de répercussion évidente sur l'évolution des tracés qui s'altèrent toujours suivant un même schéma, que la pression artérielle soit encore normale ou qu'elle ait commencé à baisser. Enfin, lorsqu'un rat meurt de collapsus par hémorragie, le tracé reste inchangé malgré la chute tensionnelle jusqu'aux minutes qui précèdent la mort.

Il est très difficile, et il serait pourtant essentiel, de savoir si l'encéphalopathie peut être la cause directe de la mort. En faveur de cette hypothèse, on peut avancer : a) que chez certains rats la chute progressive sur plusieurs heures de la pression artérielle jusqu'à 30 mmHg ne s'accompagne d'aucune diminution du voltage, ce qui rend improbable une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes chez d'autres rats où ils sont associés ; b) que l'installation du tracé plat n'est pas

contemporaine d'une modification brusque de la pression artérielle, du rythme respiratoire ou cardiaque.

3 - L'étude de l'encéphalopathie des hépatites aiguës graves chez l'homme a récemment été reprise (19). Elle est caractérisée, en l'absence d'hyperglycémie, a) cliniquement, par l'apparition successive d'un "flapping tremor", d'une somnolence diurne et d'une insomnie nocturne, d'une hypertonie extrapyramidale, d'une confusion croissante avec souvent une période d'agitation intense précédant le coma dont la profondeur augmente jusqu'à la mort ; des crises convulsives précèdent souvent l'état de "coma dépassé" ; b) électriquement, par un ralentissement global du tracé aboutissant, en l'absence d'une complication intercurrente entraînant la mort, à un tracé plat soit progressivement, soit brusquement au terme d'une crise convulsive, soit au cours d'un épisode comportant hyperpyrexie et/ou hyperventilation et/ou collapsus cardio-vasculaire. Chez nombre de malades, un tracé plat s'installe progressivement malgré le maintien, grâce au traitement symptomatique, d'une condition cardiocirculatoire et hydroélectrolytique satisfaisante (20) ; l'évolution vers le tracé plat doit donc être attribuée chez eux aux désordres métaboliques secondaires à l'affection hépatique.

L'hépatite grave se distingue de l'hépatectomie totale expérimentale par l'existence d'une cytolyse dont les effets éventuels ne peuvent être dissociés de ceux de l'insuffisance hépatique.

4 - Le modèle expérimental décrit dans ce travail se prête à diverses applications.

Grâce à la circulation croisée, il devrait être possible de déterminer le stade évolutif en-deçà duquel les altérations sont réversibles ou peuvent être prévenues, ce qui est susceptible d'avoir des répercussions pratiques évidentes.

L'altération constante du tracé électrique au cours de la phase 3 fournit un moyen permettant d'apprécier rapidement l'effet d'une thérapeutique, puisque toute amélioration éventuelle du tracé constituerait une preuve formelle de son activité.

Ce modèle constitue enfin une référence pour l'étude d'autres procédés expérimentaux visant à déterminer une insuffisance hépatique aiguë (nécrose hépatique chimique ou ischémique). La comparaison des résultats en présence ou en l'absence de produits de cytolyse dans la circulation pourrait apporter des précisions sur les rôles respectifs de la cytolyse et de l'insuffisance hépato-cellulaire aiguë dans la symptomatologie des hépatites graves.

C O N C L U S I O N S

Aucun traitement de l'encéphalopathie hépatique aiguë n'a encore fait la preuve clinique de son efficacité et les travaux expérimentaux sur le sujet n'ont fait appel qu'à des critères indirects, tels la durée de survie ou l'état de vigilance.

C'est pourquoi l'objet de ce travail a été de rechercher un modèle expérimental permettant, grâce à l'électrocorticogramme, l'étude objective et directe du dysfonctionnement cérébral dû à l'insuffisance hépatique aiguë.

Celle-ci a été créée chez le rat par une hépatectomie totale en trois temps (ligature de la veine cave inférieure au-dessus des veines rénales, anastomose porto-cave termino-latérale trois semaines plus tard, hépatectomie deux à quatre jours après, avec ablation du segment de veine cave inférieure rétrohépatique). La glycémie a été maintenue normale par perfusion intraveineuse de soluté de glucose.

L'électrocorticogramme a été enregistré régulièrement chez treize animaux dont les survies varient entre 11 heures et 33 heures 30. Le tracé évolue, chez tous les rats, de façon stéréotypée : phase 1 post-opératoire d'ondes lentes et hypervoltées (1 heure à 2 heures 30), phase 2 de tracé normal (2 heures à 6 heures), phase 3 d'altération progressive (5 heures à 28 heures), caractérisée par un ralentissement des rythmes. Celui-ci est facile à constater sur le tracé du sommeil lent dont les pointes hypervoltées s'élargissent et les fuseaux qu'elles constituent se

dégradent, se raréfient (phase 3 A : 5 heures à 12 heures 30), puis disparaissent, laissant un tracé où prédominent les ondes lentes de 2 à 4 c/s (phase 3 B : 2 heures à 11 heures). Enfin, l'amplitude diminue progressivement, aboutissant à un tracé plat qui précède la mort de quelques minutes (phase 3 C : 0 heure trente à 10 heures). Cette évolution est progressive, sans jamais d'amélioration spontanée. Elle est insensible à la surcharge en glucose. Elle peut être interrompue inopinément par une complication intercurrente.

Ce modèle expérimental, d'une part permet d'étudier l'effet des différentes thérapeutiques proposées, d'autre part constitue une référence pour l'étude d'autres procédés expérimentaux visant à déterminer une insuffisance hépatique aiguë (nécrose hépatique chimique ou ischémique).

B I B L I O G R A P H I E

(Les auteurs sont classés dans l'ordre de citation du texte)

- 1 - LANCEREAUX (E.) - Traité des maladies hépatiques, 1889.
- 2 - BENHAMOU (J. P.), RUEFF (B.) et SICOT (C.) - Etude critique des traitements de l'insuffisance hépatique grave. Rev. Franç. Etud. clin. biol., 1968, 13, 651.
- 3 - KAUP (H. A.), LAZARUS (R. E.) et STAREL (T. E.) - Complete homotransplantation of liver after total hepatectomy in dogs. Gastro enterology, 1960, 38, 794.
- 4 - STEWART (J. D.), WILLIAMS (J. S.), KLUGE (D. N.) et DRAPANAS Th.) - Effect of cross circulation on metabolism following hepatectomy. Ann. Surg., 1963, 158, 812.
- 5 - JOYEUSE (R.), IVANISEVIC (B.), LONGMIRE (W. P.) et MALONEY (J. V.) - The treatment of experimental hepatic coma by parabiotic cross circulation. Surg. Gynec. Obstet., 1963, 117, 129.
- 6 - IVANISEVIC (B.) - Valeur de l'alimentation déprotéinée et antibiothérapie après hépatectomie totale. Lyon chir., 1966, 62, 47.
- 7 - TREY (C.), GARCIA (F. G.), KING (N. W.), LOWENSTEIN (M. L.) et DAVIDSON (C. S.) - Massive liver necrosis in the monkey. The effects of the exchange blood transfusions on fulminant liver failure. J. Lab. clin. Med., 1969, 73, 784.
- 8 - BISMUTH (H.), LECOMPTE (Y.), GRANGE (D.), ROCHE (J.), SICOT (C.), WEISS (Y.), HOANCA (O.) et BENHAMOU (J. P.) - Hépatéctomie totale chez le rat (à paraffre).
- 9 - BISMUTH (H.), BENHAMOU (J. P.) et LATASTE (J.) - Anastomose porto-cave expérimentale chez le rat normal. Technique et résultats préliminaires. Presse Méd., 1963, 39, 1859.
- 10 - LEE (S. H.) et FISHER (B.) - Portocaval shunt in the rat. Surgery, 1961, 50, 668.

- 11 - DEGOS (J.D.) - Thèse Médecine, Paris, 1967.
 - 12 - DEGOS (J.D.), CLOCHE (R.), BISMUTH (H.), BENHAMOU (J.P.) - L'encéphalopathie hépatique expérimentale chez le rat. Etude clinique et électrocorticographique. Rev. Franç. Et. clin. biol., 1969, 14, 260.
 - 13 - MANN (F.C.) - Studies in the physiology of the liver : I. Technic and general effects of removal. Amer. J. med. Sci., 1921, 161, 37.
 - 14 - MANN (F.C.) - The effects of complete and of partial removal of the liver. Medicine, 1927, 6, 419.
 - 15 - DRURY (D.R.) - Total surgical removal of the liver in rabbits. J. exp. Med., 1929, 49, 759.
 - 16 - MADDOCK (S.) et SVEDBERG (A.) - The effect of total removal of the liver of the monkey. Amer. J. Physiol., 1938, 121, 203.
 - 17 - MEEHAN (F.P.) - Total hepatectomy in the rat. Amer. J. Physiol., 1954, 179, 282.
 - 18 - BOLLMAN (J.L.) et VAN HOOK (E.) - A simplified two-stage hepatectomy in the rat. J. appl. Phsyiol., 1968, 24, 722.
 - 19 - RUEFF (B.), SICOT (C.) et BENHAMOU (J.P.) - Les hépatites aiguës comateuses. Sémiologie et évolution. Journées de réanimation de l'Hôpital Claude-Bernard, 1969, 1 volume, Arnette éd., Paris.
 - 20 - RUEFF (B.) - Communication personnelle.
-

Vu,
le Président de thèse,

Professeur R. FAUVERT

Vu,
le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire de la
Faculté de Médecine de Paris,

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,

Robert MALLET

